UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 246

DÉTERMINATION DU POINT CRYOSCOPIQUE. CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE SA VALEUR CLINIQUE CHEZ L'ENFANT

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 26 Octobre 1953

PAR

Robert-Hugues-Thomas GRANIER

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
CERTIFIÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE
CERTIFIÉ DE BIOLOGIE GÉNÉRALE
DIPLÔMÉ DE BIOLOGIE APPLIQUÉE A L'ÉDUCATION PHYSIQUE ET AUX SPORTS
DIPLÔMÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE AÉRONAUTIQUE
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE DU TRAVAIL
MÉDECIN BREVETÉ DE LA MARINE MARCHANDE

Né à Nîmes (Gard), le 8 Novembre 1927.

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, professeur..... *Président*
REBOUL, professeur.....
BLANQUET, professeur..... *Juges*
TRAISSAC, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1953

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0088

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 246

DÉTERMINATION DU POINT CRYOSCOPIQUE.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE SA VALEUR CLINIQUE CHEZ L'ENFANT

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 26 Octobre 1953

PAR

Robert-Hugues-Thomas GRANIER

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
CERTIFIÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE
CERTIFIÉ DE BIOLOGIE GÉNÉRALE
DIPLÔMÉ DE BIOLOGIE APPLIQUÉE A L'ÉDUCATION PHYSIQUE ET AUX SPORTS
DIPLÔMÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE AÉRONAUTIQUE
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE MÉDECINE DU TRAVAIL
MÉDECIN BREVETÉ DE LA MARINE MARCHANDE

Né à Nîmes (Gard), le 8 Novembre 1927.

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, professeur.....	*Président*
REBOUL, professeur.....	*Juges*
BLANQUET, professeur.....	*Juges*
TRAISSAC, agrégé.....	*Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, Place de la Victoire

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX, BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER, QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	F.-J. TRAISSAC, BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY, LAVIGNOLLE, MORETTI, N...
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DEPAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE, FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique).

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER, PÉRY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI, COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ

	MM.
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER, VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON GRAND-PÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FRÈRE

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 2e CLASSE GALIACY

ANCIEN DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE

OFFICIER D'ACADÉMIE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 1re CLASSE TABET

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

COMMANDEUR DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DU MÉRITE MARITIME

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE SIMON

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

MÉDAILLE D'ARGENT DE L'ÉDUCATION PHYSIQUE

A NOS PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CREYX

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Nous avons aimé son enseignement.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.

AU DOCTEUR M. TRAISSAC

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Qui nous a inspiré ce travail.
Nous lui exprimons ici notre profonde gratitude pour la sympathie qu'il nous a témoignée.

A MONSIEUR MOUNIER

DOCTEUR EN PHARMACIE

CHEF DE TRAVAUX DE PHYSIQUE A LA FACULTÉ

Dont les conseils nous ont été infiniment précieux.
En témoignage de notre reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F.-J. TRAISSAC

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous honore de sa présence dans notre jury.
Nous tenons à lui affirmer nos sincères remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BLANQUET

PROFESSEUR DE PHYSIQUE PHARMACEUTIQUE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Qui nous a aimablement accueilli dans son laboratoire.
Nous sommes heureux de lui exprimer notre vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR REBOUL

PROFESSEUR D'ÉLECTRO-RADIOLOGIE
ET DE CLINIQUE D'ÉLECTRICITÉ MÉDICALE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

MEMBRE DE L'UNIVERSITÉ D'HARVARD

OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous fait l'honneur d'être de nos juges.

À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE DES MALADIES DES ENFANTS

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui a bien voulu nous laisser bénéficier de son enseignement et nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage de notre profond respect.

DÉTERMINATION DU POINT CRYOSCOPIQUE CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE SA VALEUR CLINIQUE CHEZ L'ENFANT

INTRODUCTION

Le Docteur Marcel Traissac nous a proposé d'étudier dans notre thèse les variations de la pression osmotique du sérum sanguin observées chez des enfants dont le métabolisme de l'eau était perturbé.

Nous avons utilisé dans ce but la cryoscopie qui est la méthode de détermination la plus fidèle et la plus facile.

Dans ce travail, nous avons tenté :

1° De préciser quelques notions de physico-chimie biologique utilisées actuellement dans les travaux concernant la pression osmotique;

2° D'apporter une mise au point de la technique cryoscopique que nous avons effectuée au Laboratiore de Physique de la Faculté, sous la haute direction de M. le Professeur Blanquet, guidé par les conseils et l'expérience de M. Mounier, Chef de travaux;

3° D'envisager la valeur clinique de la détermination de l'abaissement du point de congélation commençante du sérum sanguin (ou point cryoscopique). Dans ce but, nous essaierons de montrer l'intérêt de cette détermination dans l'établissement d'un diagnostic, d'un pronostic ou dans la conduite d'une thérapeutique.

HISTORIQUE

Nous serons bref sur ce chapitre que Wallon a très bien exposé dans sa thèse : « Cryoscopie et numération des éosinophiles au cours des toxicoses du nourrisson » [122].

Nous envisagerons surtout les travaux récents. Cependant, citons, à titre de curiosité, R. S. Schemm [69] : « Dès 1706, un membre du Royal College of Physicians parlait de la perspiration insensible et considérait la rétention saline comme responsable de la soif. Il trouvait que les urines de l'homme malade ne contenaient que la trentième partie des sels trouvés habituellement dans celles de l'homme sain. Si bien que la rétention de ceux-ci dans l'organisme est obligatoire. Il remarque que ces sels vont avec le chyle dans le sang et ne peuvent être excrétés que par les urines. Celles-ci sont d'autant plus aptes à les dissoudre qu'elles en contiennent moins ».

Le problème de l'eau et des électrolytes auquel se rattache la cryoscopie est donc posé depuis très longtemps. Aussi, nous n'insisterons que sur quelques-uns des rares auteurs que Wallon a passés sous silence et sur les travaux actuels.

En Allemagne, de 1924 à 1929, Schade étudie la pression osmotique du sang. Il prouve que le mécanisme essentiel de l'osmorégulation doit être attribué aux échanges entre le sang et les tissus interstitiels, et définit la pression onkotique des protéines [48].

En 1938, en Angleterre, Krogh résume les méthodes connues de détermination de la pression osmotique [33].

Gamble (Chaire de Pédiatrie de l'Ecole de Médecine de Harvard), en 1946, dans un livre concis et clair, précise de nombreuses notions de biologie clinique, notamment la notation en milliosmoles et milliéquivalents. Il envisage sur un plan très biochimique les régulations osmotiques et la pathogénie des déshydratations, dans une série de diagrammes que de nombreux auteurs ont publiés à sa suite, plus ou moins modifiés [23].

Avec l'important ouvrage de Mach (Privat docent à la Faculté de Médecine de Genève) : « Les troubles du métabolisme de sel et de l'eau » (1946), et le mémoire de Rapoport sur l'hyperosmolarité en pathologie infantile [113], nous arrivons à des études plus récentes.

A Paris, Hamburger définit la pression osmotique efficace et résume dans son livre « Le métabolisme de l'eau » (1952), ses nombreuses observations et ses multiples recherches sur les déshydratations et les œdèmes.

En février 1952, Marie et son école publient huit cas de toxicose au cours desquels ils ont étudié les variations de la pression osmotique par la mesure du point cryoscopique.

A la même époque, Lelong et Joseph réunissent vingt-cinq observations de déshydratation aiguë du nourrisson où ils étudient simultanément la densimétrie sanguine et plasmatique, la mesure de la pression osmotique et l'électrocardiogramme. Ils insistent sur l'utilité de la détermination du point cryoscopique en pratique courante [110].

En 1952, à Alger, Benhamou, Albou et Pons reconnaissent, par l'étude du point cryoscopique, la part importante de l'hypertonie plasmatique dans l'insuffisance cardiaque et dans les états infectieux graves [73].

Aux « Journées Médicales de Bordeaux », en octobre 1952 [118], notre Maître, le Docteur Traissac, envisageant les aspects physico-chimiques et biochimiques des

toxicoses, propose de suivre leur évolution par la détermination :

— Du point cryoscopique,

— De l'hématocrite et de la protidémie,

— De la réserve alcaline et du chlore plasmatique.

Aux Assises de Médecine de Lyon du 16 novembre 1952, François expose des notions générales sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes chez le nourrisson normal, puis les troubles de ces mêmes métabolismes au cours des toxicoses.

En 1953, Moreau, Deuil et Crosnier étudient les troubles de la pression osmotique dans le coma diabétique et pratiquent dans celui-ci, avec d'autres déterminations, celle du point cryoscopique.

Enfin, dans deux communications très récentes à la Société française de Cardiologie et au IIe Congrès mondial de Cardiologie, l'Ecole du Professeur Soulié présente les résultats d'une étude des modifications du point cryoscopique du sérum sanguin et de l'urée sanguine dans l'infarctus du myocarde, et insiste sur l'intérêt pratique de ces mesures simple [18].

Nous ne citerons les travaux de Ramsay et Virz qu'à titre de curiosité, car ces recherches de biologistes hautement spécialisés dépassent le cadre d'un laboratoire d'hôpital.

Ramsay, en 1948, en Angleterre, utilisant un microscope pour observer la disparition des cristaux de glace, met au point une méthode de détermination du point cryoscopique demandant : $0{,}1 — 1{,}0 \times 10^{-3}$ mm^3.

Wirz, à l'Institut de Physiologie et de Chimie physiologique de Bâle, en 1951 et 1952, grâce à un dispositif réfrigérant à la neige carbonique et à l'observation de la disparition des cristaux de glace au microscope polarisant, étudie, chez le Rat, la pression osmotique du sang au niveau du glomérule de Malpighi, et celle de l'urine au niveau des différents segments du tube urinaire.

Ce court historique prouve que la cryoscopie est une question d'actualité.

PREMIÈRE PARTIE

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LA PRESSION OSMOTIQUE ET LA CRYOSCOPIE

CHAPITRE PREMIER

PRESSION OSMOTIQUE DU SÉRUM SANGUIN

1. — CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES SUR LA PRESSION OSMOTIQUE

A. — Définition

Il est à peine besoin de rappeler que la pression osmotique est la pression qu'exercent les molécules d'une solution sur une membrane perméable aux seules molécules du solvant.

On sait, depuis les travaux de Van't Hoff, qu'en remplaçant la pression des gaz par la pression osmotique, la loi de Boyle Gay-Lussac est applicable aux solutions diluées.

La relation $pV = RT$, qui peut s'écrire $p = RTC$, permet donc de calculer la pression osmotique de n'importe qu'elle solution [1].

Il apparut rapidement que les solutions d'électrolytes ne suivaient pas cette loi et qu'il fallait introduire un coefficient de correction i, et écrire : $pV = iRT$.

(1) p : pression exprimée en atmosphère; $R = \frac{1}{273} \times 22{,}4 = 0{,}0821$ (constante des gaz parfaits); T : température absolue; V : volume en litre; $C = \frac{1}{V}$ concentration moléculaire; c : concentration en gramme; M : masse moléculaire.

Il est naturel d'admettre que i est lié à la dissociation en ions et de poser que les ions libres exercent les mêmes effets que les molécules non dissociées.

On démontre que, pour un électrolyte donnant n ions et dont le degré d'ionisation est α (constante de dissociation), $i = \alpha (n - 1) + 1$. Si on remarque que C exprime la concentration en particules, C° étant la concentration moléculaire, on a : $C = i C^\circ = C^\circ [\alpha (n - 1) + 1]$.

B. — Notion d'équivalence

Cette notion de concentration telle que nous venons de la définir devient rapidement inutilisable dans le cas de milieux aussi complexes que les liquides biologiques. C'est pour cette raison qu'a été introduite en cette matière la notion d'équivalent.

Par définition, le nombre d'équivalents correspond au nombre de particules élémentaires (molécules, ions, charges électriques) contenues dans 1.000 g de la solution.

Pour une solution électrolytique un équivalent correspond donc à une électro-valence [1] contenue dans 1.000 g de solution.

Lorsqu'on connaît la concentration d'un liquide en mg par litre, on obtient la concentration en mEq [2] par litre en divisant le nombre de mg/l par le poids atomique et en multipliant par la valence. Ainsi, au calcium, dont la concentration dans le plasma est de 0,100 g pour 1.000, correspond : $\frac{0{,}100}{40} \times 2 = 0{,}005$ eq/l = 5 mEq/l.

De même lorsqu'on dit que la structure électrolytique du plasma est de 310 mEq/l, cela signifie que 1.000 cm^3 de ce liquide contiennent 0,310 électro-valence, ou encore que tout se passe, au point de vue électrolytique, comme si on avait affaire à une solution contenant 0,310 ion mono-

(1) A un ion (A) de valence n correspondent n électro-valences.

(2) On emploie plus généralement comme unité le mEq qui vaut 1/1.000 d'équivalent.

valent par litre. Remarquons que lorsqu'on applique la notation en équivalents au sérum sanguin, on considère les électrolytes comme complètement dissociés, et il n'est tenu aucun compte de la constante de dissociation de ceux-ci. Le terme correctif qu'entraînerait cette prise en considération a été jusqu'ici négligé sans inconvénient dans les déterminations effectuées sur des liquides biologiques.

C. — Notation en osmoles

Dans la formule $pV = RT$ qui permet de calculer la pression osmotique, celle-ci est exprimée en atmosphère. Dans la pratique, on substitue actuellement à l'atmosphère l'osmole qui est la pression osmotique exercée à 0° par une molécule non ionisée, contenue dans 1.000 g de solvant.

Toujours de cette formule, on déduit qu'à 0° centigrade, pour une pression osmotique de 1 osmole, $\frac{1}{V} = 1$ par définition, et dans ces conditions $R = \frac{1}{T} = \frac{1}{273}$.

Sachant que pour une pression exprimée en atmosphère, $R = \frac{1}{273} \times 22{,}4$, on calcule que l'osmole correspond à 22,4 atmosphères, à 0° C. Il découle que 1 mosM = 0,0224 atmosphère [1].

Remarquons que dans la manifestation de la pression osmotique, seul le nombre de particules élémentaires intervient, alors que dans l'équilibre acide-base il intervient aussi l'électro-valence des ions contenus dans la solution. Il est donc nécessaire de tenir compte de celle-ci pour passer de l'expression en osmole à l'expression en équivalent [2].

---

(1) On emploie plus généralement comme unité le milliosmole (mosM) qui vaut 1/1.000 osmole.

(2) La concentration d'une solution en milliosmoles s'obtient en divisant la concentration en milligrammes par le poids moléculaire ou, pour les corps dissociés, par la masse de la particule ionique (Hamburger).

Ainsi, au Mg^{++} contenu dans 1.000 cm^3 de plasma correspond une pression osmotique de 1,5 mosM et une concentration en mEq de 1,5 × 2.

II. — PRESSION OSMOTIQUE DU SÉRUM SANGUIN

A. — Sa détermination analytique

1° *Expression de la pression osmotique totale du sérum sanguin.* — D'après W. Bladergroen (Chimie Physique Médicale, B. Wepf et C°, Bâle, p. 242), la pression osmotique totale du sang est donnée par la formule :

$$P = Po + Pko + Q - Pc, \text{ avec :}$$

Po : pression osmotique des particules cristalloïdes;

Pko : pression osmotique des colloïdes;

Q : pression de gonflement;

Pc : contre-pression provoquée par l'équilibre de Donnan.

Ces trois dernières valeurs se rapportent seulement à la fraction colloïdale du sang, représentée essentiellement par les protéines. Schade les englobe sous le terme de pression onkotique en posant : $P\,onk = Pko + Q - Pc$.

Il en découle que la pression osmotique du sang a pour valeur : $P = Po + P\,onk$.

Nous allons calculer séparément, d'une part, la valeur de la pression osmotique des cristalloïdes, d'autre part la pression onkotique des protéines sanguines.

2° *Pression osmotique des cristalloïdes.* — D'après les définitions que nous avons données de l'osmole et de l'équivalent, on peut calculer à partir de la concentration en g/l la pression osmotique et la concentration en équivalent/l du sérum sanguin (voir tableau p. 21).

3° *Pression onkotique des protéines.* — Celle-ci, mesurée à l'aide du dispositif de Starling [1], a pour valeur 30 à 40 cm d'eau (soit 0,03 à 0,04 atm), or nous savons qu'un mosM correspond à 0,0224 atm [2].

(1) Hamburger : Métabolisme de l'eau, p. 84.
(2) *Cf.*, p. 19.

La pression onkotique des protéines du sérum est donc exprimée en mosM/l :

$$\text{Ponk} = \frac{0{,}04}{0{,}0224} \neq 1{,}8 \text{ mosM/l.}$$

	Concentration en g/l (1)	mEq/l	Pression osmotique en mosM/l
$(Na)^+$	3,25	$\frac{3.250}{23} = 141{,}3$	141,3
$(K)^+$	0,19	$\frac{190}{39} = 4{,}8$	4,8
$(Ca)^{++}$	0,10	$\frac{100}{40} \times 2 = 5{,}0$	2,5
$(Mg)^{++}$	0,02	$\frac{20}{24} \times 2 = 1{,}6$	0,8
$(Co_3H)^-$	60 V p. 100 cm² (2)	27	27
$(Cl)^-$	3,6	$\frac{360}{35} = 102{,}8$	102,8
$(Po_4H)^{--}$	0,037	$\frac{37}{31} \times 1{,}8 = 2{,}1$ (3)	1,2
$(So_4)^{--}$	0,015	$\frac{15}{32} \times 2 = 0{,}9$	0,5
Acides organiques (2)	»	6	6
Urée	0,26	»	$\frac{260}{60} = 4{,}3$
Glucose	1,0	»	$\frac{1.000}{180} = 5{,}6$
Total....	»	291,5	296,8

(1) D'après Polonoski.
(2) D'après Gamble.
(3) On sait que 20 p. 100 du phosphore total sont, sous la forme $(PO_4H_2)^{--}$, l'équivalence basique par unité (PO_4H) est donc : $0.2 + (0{,}8 \times 2) = 1{,}8$ (Gamble).

4° *Pression osmotique totale du sérum sanguin.* — Dans ces conditions, la pression osmotique du sang calculée d'après la concentration de ses divers constituants a pour valeur :

$$296{,}8 + 1{,}8 = 298{,}6 \text{ mosM/l} \neq 299 \text{ mosM/l.}$$

B. — Sa détermination cryoscopique

L'abaissement du point de congélation du sérum sanguin, déterminé par cryoscopie, est de — 0°56. La pression osmotique P correspondant à ce chiffre (voir p. 25) est donc :

$$P = 0{,}56 \times 540 = 302 \text{ mosM/l.}$$

C. — Concordance des deux méthodes

L'examen des chiffres obtenus par les deux méthodes permet de conclure à une concordance tout à fait satisfaisante des résultats. La notion de trou osmotique introduite par certains auteurs pour expliquer une différence entre pression osmotique expérimentale et effective ne paraît pas justifiée chez le sujet normal.

Toutefois, nous n'avons pas tenu compte du volume des protéines plasmatiques. Gamble se basant sur le fait que celles-ci représentent 6 p. 100 du volume plasmatique, a introduit une correction ramenant la concentration des divers constituants du sang au litre d'eau et non au litre de sérum.

W. Bladergroen (Chimie Physique Médicale, p. 191) considère que la présence des protéines modifie de façon non négligeable le pouvoir dissolvant du sérum vis-à-vis des électrolytes; aussi, avons-nous jugé inutile la correction proposée par Gamble.

D. — Pression osmotique efficace

Hamburger, au cours de ses recherches sur les échanges aqueux entre les cellules et le milieu extérieur qui les baigne, a précisé que la membrane cellulaire n'était qu'imparfaitement hémi-perméable. Certaines substances

comme l'urée et le glucose la traversent avec une telle facilité que ces molécules n'interviennent pratiquement pas dans la force osmotique manifestée par le liquide extra-cellulaire vis-à-vis des cellules : seuls les électrolytes qui traversent avec une extrême lenteur la membrane cellulaire, devraient être pris en considération. C'est à la suite de ces remarques que cet auteur a proposé de ne retenir que la pression osmotique efficace Pe, obtenue en soustrayant de la pression totale P la pression correspondant au taux de l'urée sanguine fixée par dosage chimique Pu, et la pression correspondant au taux du glucose Pg :

$$Pe = P - [Pu + Pg].$$

La pression osmotique efficace d'un sujet normal est, dans ces conditions :

$$Pe = 289 \text{ mosM/l.}$$

Il va sans dire que cette notion de pression osmotique efficace prend une importance toute particulière chez les sujets hyperglycémiques ou présentant une insuffisance rénale importante, traduite par une élévation du taux de l'urée. Nous verrons dans la dernière partie de ce travail plusieurs exemples illustrant l'importance de cette correction. Citons seulement l'observation XII : abaissement du point de congélation du sérum : — 0°57; pression osmotique totale : $0{,}57 \times 540 = 308$ mosM/l; urée sanguine : 0,60 g/l, soit $Pu = \frac{600}{60} = 10$ mosM/l (d'après la définition même de l'osmole).

La pression osmotique efficace Pe est donc de 298 mosM/l.

CHAPITRE II

MESURES CRYOSCOPIQUES

La mesure directe de la pression osmotique est une opération longue et délicate à laquelle on préfère des méthodes indirectes plus facilement réalisables.

Nous avons vu, en effet, que la pression osmotique d'une solution varie linéairement avec la concentration de celle-ci en particules élémentaires (voir p. 17).

Toutes les méthodes déterminant une grandeur directement proportionnelle à cette concentration permettent le calcul ultérieur de sa pression osmotique. Le mode de détermination le plus utilisé est généralement la cryoscopie.

I. — PRINCIPE

D'après la loi de RAOULT, l'abaissement cryoscopique Δt est proportionnel à la concentration c de la solution [1]. Cette concentration est, pour un liquide complexe, la somme des masses des molécules non ionisées et des ions dissous dans 1.000 g de solvant. Si l'on tient compte, d'après

(1) La loi de RAOULT s'exprime par la relation $\Delta t = k.\frac{c}{M} = k.C.$

Δt exprimé en degré; k : constante dépendant du solvant; c : concentration (masse de corps dissous dans l'unité de volume de la solution); M : masse moléculaire du corps dissous; $C = \frac{c}{M}$ concentration moléculaire.

le calcul précédemment établi, que la pression osmotique due aux colloïdes, pratiquement assimilable à la pression onkotique des protéines représente seulement 0,6 p. 100 de la pression osmotique totale, on voit que la mesure de l'abaissement du point de congélation Δt permet une bonne détermination de la pression osmotique.

Remarquons qu'après avoir mesuré exactement Δt, un calcul simple permet de connaître la valeur de la pression osmotique. En effet, si de la relation $\Delta t = \frac{kc}{M}$, on tire la valeur de $\frac{c}{M}$ et qu'on la porte dans la relation $p = RT \frac{c}{M}$ (voir p. 17), on a : $p = RT \frac{1}{k} \Delta t$; sachant que pour l'eau (donc pour la solution aqueuse que constitue le sérum sanguin) $k = 1{,}850$, nous avons :

$$p = \frac{22{,}4}{273} \times 273 \times \frac{1}{1{,}850} \times \Delta t.$$

Si l'on exprime le résultat en mosM/l, on écrira :

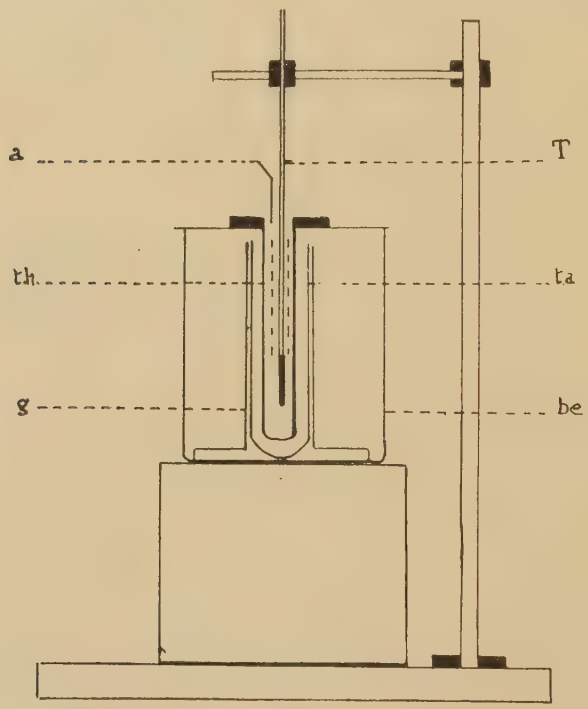
$$p = \frac{1}{0{,}0224} \times \frac{22{,}4}{273} \times 273 \times \frac{1}{1{,}850} \times \Delta t$$

$p = 540\ \Delta t$ (Δt est exprimé en degré centigrade).

Il convient de noter que, en physique, la valeur d'une pression n'a une signification que si l'on indique la température à laquelle elle est mesurée. Nous précisons donc que les pressions osmotiques calculées à partir de l'abaissement du point de congélation correspondent à une température de 0° (pratiquement le point cryoscopique du sérum sanguin étant toujours compris entre — 0°50 et — 1°). Si l'on veut connaître la pression osmotique à 37°, il faut utiliser la formule $p = po\ (1 + \frac{1}{273} t)$ qui introduit un terme correctif non négligeable.

II. — LE CRYOSCOPE

Les conditions expérimentales dans lesquelles nous avons dû nous placer nous ont conduit à modifier sensiblement la technique cryoscopique classique.



Le volume de sérum dont nous disposions le plus souvent (4 à 5 cm³) ne permettait ni l'emploi des cryoscopes ordinaires, ni celui des microcryoscopes délivrés par le commerce. Pour effectuer nos mesures, nous avons construit un microcryoscope très simple (voir schéma ci-dessus).

Il comprend essentiellement :

— Un bécher (be) qui reçoit le mélange réfrigérant;

Une gaine de cuivre (g) percée de trous;

- Un tube contenant de l'alcool (ta) destiné à homogénéiser le refroidissement;
- Un tube à hémolyse (th) recevant le liquide étudié, maintenu par une rondelle de caoutchouc;

Un thermomètre (T) gradué en 20^e de degré;

Un agitateur (a).

III. — PRÉCAUTIONS A OBSERVER DANS LA CONDUITE DES MESURES

En raison de la faible quantité de liquide dont nous disposions, et des dimensions réduites du cryoscope, il était très difficile de noter le palier traduisant le début de cristallisation de la solution. Pour remédier à cet inconvénient, nous avons choisi un thermomètre dont le réservoir de mercure était aussi petit que possible, afin de réduire l'inertie calorifique de celui-ci. Enfin, pour éviter toute erreur dans la lecture de la température de congélation, très délicate à apprécier au cours de la descente de la colonne de mercure, nous nous sommes attaché à avoir une surfusion et à la faire cesser sans addition d'un cristal du solvant. Cette méthode présente l'avantage de rendre possible plusieurs déterminations sans nécessiter une nouvelle prise d'essai et permet de noter avec précision la température de congélation. En opérant ainsi, la surfusion entraîne une erreur dans la détermination de Δt (Picon, cours de Physique appliquée aux sciences chimiques et biologiques, p. 131). Un coefficient proportionnel à l'importance de ce phénomène nous a permis de la corriger. Au point de vue physique, la méthode peut paraître choquante : on a toujours considéré que la surfusion devait être éliminée au cours des mesures cryoscopiques. Les conditions spéciales dans lesquelles nous opérions (faible volume de liquide, impossibilité d'ajouter un cristal de glace dans la solution sous peine de modifier sa concentration) justifient cette correction.

Les résultats obtenus avec notre microcryoscope après correction et un cryoscope ordinaire où il est facile d'éliminer mécaniquement la surfusion concordent parfaitement.

Calcul de la correction : si on considère une solution aqueuse (cas du sérum sanguin) et si nous désignons par :

P : le poids de la substance dissoute;

t° : la température à laquelle remonte et se stabilise quelques secondes le thermomètre lorsqu'à cessé la surfusion;

t' : la température la plus basse marquée par le thermomètre au moment où la colonne de mercure de celui-ci amorce sa remontée;

m : la masse totale du solvant (qui, dans le cas étudié, est l'eau);

m' : la masse d'eau qui se transforme en glace au moment où cesse la surfusion;

q : la quantité de chaleur libérée par le passage de m'g d'eau de l'état liquide à l'état solide;

L : la chaleur latente de fusion des cristaux de glace (80 calories);

c : chaleur spécifique de la solution (1 pour l'eau), et en négligeant les modifications apportées sur L et c par les substances dissoutes, on peut écrire : $q = L \times m'$.

En vertu du principe de la conservation de la chaleur, on peut admettre que les q calories ainsi libérées sont totalement absorbées par les m grammes de solvant qui passent de la température t' à la température t°. On a :

$$m\,c\,(t' - t^\circ) = L\,m'$$

$$\text{d'ou } m' = m \times c \left(\frac{(t' - t^\circ)}{L} \right) (1^\circ).$$

Si, au moment où cesse la surfusion, il y a m' grammes de solvant transformés en glace, la concentration de la solution restante $\frac{P}{m - m'}$ est reliée à l'abaissement du point de congélation par la formule : $\Delta t^\circ = K \times \frac{P}{m - m'}$.

Or l'abaissement du point de congélation Δt que nous recherchons est celui qui correspond à la concentration initiale de la solution $\left(\frac{P}{m}\right)$. Il est défini par la relation

$$\Delta t = K \times \frac{P}{m},$$

d'où on tire :

$$\frac{\Delta t}{\Delta t^\circ} = \frac{m - m'}{m}$$

$$\Delta t = \Delta t^\circ \times \frac{m - m'}{m}.$$

Si nous remplaçons m' par la valeur donnée par la relation (1°), nous pouvons écrire :

$$\Delta t = \Delta t^\circ \left(1 - c \times \frac{[t' - t^\circ]}{L}\right)$$

$$\Delta t = \Delta t^\circ \left(1 - \frac{[t' - t^\circ]}{80}\right) = \Delta t^\circ - \frac{\Delta t^\circ [t' - t^\circ]}{80}$$

relation qui donne l'abaissement réel du point de congélation Δt d'une solution en tenant compte de la surfusion [1].

Compte tenu de cette correction, la détermination du point cryoscopique ne demande pas moins un certain nombre de précautions techniques :

1° Nous avons toujours cherché à opérer dans des conditions rigoureusement identiques : même volume de liquide, même position du thermomètre. Pour cela, dans le dispositif que nous avons utilisé, celui-ci était définitivement fixé au support. Une cale, placée sous le cryoscope, avait une hauteur telle que l'on pouvait aisément le retirer sans toucher au thermomètre. En plaçant dans le tube à hémolyse la même quantité de solvant que de solution, nous étions certain d'opérer dans des conditions analogues.

(1) Il est évident que dans le cas de l'eau distillée (où P = 0) que nous avons utilisée à chaque détermination pour fixer le zéro du thermomètre, cette correction ne joue pas.

2° Un rapide calcul nous confirma la nécessité d'éviter toute projection d'un électrolyte dans le tube à hémolyse au cours des manipulations.

En effet, l'application de la loi de Raoult nous montre que l'addition fortuite de 1 cg de ClNa apporte une erreur de :

$$\Delta t = 1{,}85 \times 2 \times \frac{2}{58} = 0°13.$$

3° Enfin, quelques vérifications expérimentales très simples nous démontrèrent la nécessité du tube-écran contenant de l'alcool. C'est ainsi que, pour un même mélange réfrigérant, nous avons trouvé des températures allant de — 2°25 à — 5°, suivant la position du thermomètre; la température de l'alcool, au contraire, était rigoureusement fixe et également répartie. Ainsi, grâce à la correction relative à la surfusion et à l'observation des précautions que nous avons précisées, nous avons obtenu des résultats tout à fait satisfaisants.

C'est ce que montrent d'ailleurs les mesures suivantes effectuées sur des solutions de ClK dont le titre avait été déterminé par pesée de ClAg.

Solution I :

Δt théorique (calculé à partir de la concentration de la solution) : — 0,57;

$\Delta t°$ déterminé par cryoscopie : — 0,60;

Surfusion : — 3,7;

Correction due à la surfusion :

$$\Delta t° \times \frac{[t' - t°]}{80} \neq 0{,}60 \frac{[3{,}2]}{80} \neq 0{,}02.$$

$$\Delta t = - [0{,}60 - 0{,}02] = - 0{,}58.$$

Solution II :

Δt théorique : — 0,90;

Δt cryoscopique : — 0,93;

Surfusion : — 4,5;

Correction due à la surfusion :

$$\Delta t^{\circ} \times \frac{[t' - t^{\circ}]}{80} = 0{,}93 \times \frac{[3{,}6]}{80} = 0{,}04.$$

$$\Delta t = - [0{,}93 - 0{,}04] = - 0{,}89.$$

4° *Vérifications de nos résultats.* — Dans le cas de liquides biologiques, nous avons vérifié l'exactitude des résultats donnés par la cryoscopie en les confrontant avec ceux donnés par d'autres méthodes.

a) Dans trois cas nous avons pu contrôler le résultat de la cryoscopie en calculant la pression osmotique à partir du taux des électrolytes plasmatiques déterminé chimiquement.

Observation XII. — Le dosage du Na et du K, qui à eux seuls représentent normalement 97 p. 100 des cations du sérum sanguin (1), nous a donné les chiffres suivants :

Na ..... 3,33 g/l, soit 143,5 mosM/l.
K ..... 0,19 g/l, soit 4,8 mosM/l.

La pression osmotique des cations était donc, à 3 p. 100 près (1), de 143,5 + 4,8 = 148,3. Si nous admettons (il n'y avait cliniquement aucun signe d'acidose) qu'anions et cations étaient en équilibre (c'est-à-dire que les nombres de mEq/l acide et basique étaient les mêmes), nous pouvons dire que la pression osmotique de ce sérum était de :

$$148{,}3 \times 2 = 297 \text{ mosM/l.}$$

Nous avons trouvé par cryoscopie que $\Delta t = - 0^{\circ}57$, soit une pression osmotique globale de :

$$0{,}57 \times 540 = 308 \text{ mosM/l.}$$

L'urée sanguine au taux de 0,60 g/l exerçait une pression de 10 mosM/l.

La pression osmotique efficace de ce sérum était donc de :

$$308 - 10 = 298 \text{ mosM/l.}$$

Les résultats donnés par les deux méthodes concordent parfaitement.

Observation XIV. — Le laboratoire nous fournit les résultats suivants :

Na ..... 3,3 g/l, soit 143 mosM/l.
K ..... 0,18 g/l, soit 5 —
Urée ..... 0,30 g/l, soit 5 —

La pression osmotique déterminée chimiquement par les mêmes calculs que dans l'exemple ci-dessus est de :

$$(143 + 5) \times 2 = 296 \text{ mosM/l.}$$

Le point cryoscopique de — 0°57 nous donne la pression osmotique efficace de : $0{,}57 \times 540 - 5 = 303$ mosM/l.

Nous avons là un écart de 7 mosM/l entre les deux résultats.

Observation XV :

Na ..... 3,6 g/l, soit 157 mosM/l.
K ..... 0,2 g/l, soit 5 —
Urée ..... 0,60 g/l, soit 10 —
$\Delta = -0°62$.

Nous déduisons que la pression osmotique calculée à partir de la concentration des électrolytes est de : 324 mosM/l.

La pression osmotique déterminée par cryoscopie est de : 325 mosM/l.

Soit une différence de 1 mosM/l entre les chiffres donnés par les deux méthodes.

b) Dans certains cas, nous avons déterminé, parallèlement au point cryoscopique, la résistivité des sérums étudiés [1].

Nous ne voulons pas aborder la question de la conductivité des liquides biologiques qui sort du cadre de notre travail. Nous résumons simplement nos résultats dans le tableau ci-contre.

---

(1) Les mesures ont été effectuées à l'aide du pont de mesure de conductibilité Philips GM 4.249, à 25° température de référence utilisée à Bordeaux par le Professeur E. Aubertin (par analogie avec les travaux des Anglo-Saxons) [1]. Nos résultats ne peuvent donc être comparés à ceux du Professeur Hamburger qui opère ses déterminations à 37°.

Observations N°	Date	Liquide étudié	Point cryoscopique	Résistivité
XV	6 juillet	Sérum	— 0°62	82/cm²/cm
	27 —	—	— 0°60	86/cm²/cm
XVI	16 —	Sérum	- 0°55	100/cm²/cm
	28 —	Liquide pleural	- 0°57	86/cm²/cm
XI	17 —	Sérum	0°62	80/cm²/cm
	17 —	Liquide d'ascite	- 0°62	72/cm²/cm
	27 —	Sérum	— 0°62	80/cm²/cm

L'examen de ceux-ci montre que point cryoscopique et résistivité varient en sens inverse et que sur un même liquide, au même point cryoscopique correspond la même résistivité à plusieurs jours d'intervalle (observation XI), ce qui constitue un contrôle de nos mesures.

c) Indiquons enfin, en faveur de l'exactitude de nos déterminations, que les valeurs trouvées chez des sujets dont l'équilibre osmotique devait être apparemment normal, étaient de — 0°57, valeur moyenne généralement admise.

Observation V. - Mal de Pott : — 0°57.

Observation XVI. — Ostéomyélite : — 0°57.

Observation XIII. — Sujet normal : — 0°57.

DEUXIÈME PARTIE

LE POINT CRYOSCOPIQUE EN PÉDIATRIE

Nous avons déterminé le point cryoscopique du liquide extra-cellulaire chez des enfants atteints d'affections diverses.

Nos mesures nécessitaient 4 cm^3 de liquide. Il s'agissait de :

— Sérum sanguin obtenu par centrifugation extemporanée (ce qui évite l'emploi d'anti-coagulants et le passage de certains ions des globules rouges dans celui-ci) de 6 cm^3 de sang prélevé par ponction veineuse;

— Liquide céphalo-rachidien chez les nourrissons;

— Liquide d'ascite chez un sujet atteint de néphrose lipoïdique;

— Liquide pleural dans un cas de pleurésie séro-fibrineuse.

Dans ces deux derniers cas, nous avons également mesuré le point cryoscopique des sérums correspondants, afin d'étudier l'équilibre osmotique existant entre ces différents liquides.

Nos déterminations ont été faites le jour même du prélèvement, mais la conservation en glacière du sérum ou du liquide céphalo-rachidien, qui n'altère en aucune façon leur structure électrolytique, permettrait un plus long délai.

Les néphrites aiguës, les néphroses lipoïdiques, les syndromes cholériformes du nourrisson, où les signes cliniques attestent la réalité d'un trouble de la répartition de l'eau dans l'organisme, ont surtout retenu notre attention.

CHAPITRE PREMIER

LE POINT CRYOSCOPIQUE DANS LES NÉPHRITES AIGUËS

Nous étudierons deux cas de néphrites aiguës infectieuses de l'enfant. Nous y joindrons un cas de défaillance cardiaque aiguë d'origine rhumatismale que nous nous croyons autorisé à classer dans ce paragraphe en raison de ses signes biologiques. A ce propos, nous citerons Schemm [75] : « Considérer l'équilibre de l'eau et du sodium ou bien les fonctions rénales et cardiaques séparément, est une erreur ».

Voici nos observations.

Observation III

Néphrite aiguë « a frigore »

A la suite d'une chute dans l'eau, ce garçon de quinze ans, souffrant de la gorge depuis quelques jours, se sent fatigué. Il se plaint de céphalées et présente un œdème important du visage. Ses urines, bouillon sale, contiennent 5,5 g/l d'albumine, des cylindres, des hématies. Son médecin porte le diagnostic de néphrite aiguë et, devant la brusque survenue de complications nerveuses (délire, paralysie du membre supérieur gauche), l'adresse au Service.

Le 8 janvier, à son entrée, la température est de 37°2, le pouls de 80, la tension artérielle de 15 - 9. Le malade pèse

35 kg. On note un léger œdème du visage; le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord costal.

Le volume des urines est de 1 litre, elles sont troubles et contiennent : 0,50 g/l d'albumine, 16 g/l d'urée, 3 g/l de chlorure, des hématies, d'assez nombreux polynucléaires, des cellules rénales, des cylindres granuleux. Le taux de l'urée sanguine est de 0,60 g/l.

L'état général s'améliore rapidement sous l'influence du traitement (régime déchloruré, pénicilline).

Le 22, les œdèmes ont disparu; le poids est de 33,800 kg.

La tension artérielle est de 12 - 7.

Les urines (volume 1,100 l) sont troubles, elles contiennent 0,10 g/l d'albumine, 9,5 g/l d'urée, de nombreuses hématies, des polynucléaires, des cylindres. Le taux de l'urée sanguine est de 0,65 g/l. L'amélioration du syndrome urinaire et humoral contraste par sa lenteur avec celle des signes cliniques.

En effet, le 22 février, nous déterminons le point cryoscopique corrigé du sérum sanguin de ce malade. Il est de — 0°63.

Le bilan humoral est alors le suivant : urée sanguine : 0,40 g/l; protides totaux : 78 g/l; albumine : 42 g/l; globuline : 36 g/l; rapport albumine/globuline = 1,1; chlore total : 2,8 g/l; chlore plasmatique : 3,42 g/l; chlore globulaire : 1,9 g/l.

Les urines contiennent 0,10 g/l d'albumine, 17 g/l d'urée, 2,8 g/l de chlorures, quelques cylindres granuleux, quelques hématies.

Les jours suivants, l'amélioration continue progressivement, mais lente.

Le 19 mars, nous déterminons le point cryoscopique corrigé du sérum : il est de — 0°57.

Parallèlement, l'urée sanguine est revenue au taux normal de 0,25 g/l; mais les urines contiennent encore 0,10 g/l d'albumine, de nombreuses hématies, quelques polynucléaires, des cylindres granuleux.

Quelque temps plus tard, lorsque l'enfant quitte le Service, on trouve encore dans ses urines des traces d'albumine, mais le syndrome cytologique a disparu presque complètement.

Observation XII

Défaillance cardiaque aiguë

Ce malade, âgé de treize ans, connu et traité de longue date comme rhumatisant, présentait depuis quelque temps des signes de décompensation cardiaque : fatigue, dyspnée d'effort, léger œdème des chevilles.

Le 17 juin, à la suite d'un surmenage physique intempestif, il est pris, la nuit, d'une crise de dyspnée intense avec expectoration blanchâtre abondante, réalisant presque le tableau d'un œdème aigu du poumon.

Le 22, il entre dans le Service en pleine défaillance cardiaque, sa température est de 40°, son pouls de 120. Pâle, agité, dyspnéique, il se plaint de douleurs précordiales et d'une soif vive. On note un léger œdème du visage. Les bruits du cœur sont sourds, on entend un souffle systolique et un galop intermittent. La tension artérielle est de 9 - 5. Le foie est normal.

La radio montre un très gros cœur et des opacités arrondies non homogènes, nuageuses, disséminées dans les deux champs pulmonaires.

Le volume des urines est de 400 cm^3. Celles-ci contiennent 0,08 g/l d'albumine, d'assez nombreux polynucléaires, des cellules rénales, de rares hématies.

Le 25, l'état général est satisfaisant. Température : 37°5; pouls : 94; tension artérielle : 9 - 4.

A la radio, les opacités ont disparu, mais on observe une forte saillie de l'arc moyen gauche.

Les urines, dont le volume est de 400 cm^3, ne contiennent pas d'albumine. Pourtant, l'équilibre humoral de ce malade est encore perturbé.

En effet, nous déterminons le point cryoscopique corrigé du sérum : il est de — 0°65.

Les examens de laboratoire nous donnent les résultats suivants :

Urée sanguine : 0,60 g/l, soit 10 mosM/l; sodium : 5,5 g/l, soit 239 mosM/l; potassium : 0,17 g/l, soit 4,3 mosM/l; protides : 64 g/l; fibrinogène : 6 g/l.

L'électrophorèse montre une diminution des albumines, une augmentation des α_1, α_2, β globulines (albumine : 37 p. 100; globulines : α_1, 12 p. 100; α_2, 16 p. 100; β, 18 p. 100; γ, 17 p. 100). L'amélioration biologique va suivre néanmoins l'amélioration clinique.

Le 1er juillet, l'état général est satisfaisant, la température est de 37°4, le pouls de 88, la tension artérielle est de 10,5 - 6,5. La diurèse est de 500 cm³ et les urines ne contiennent pas d'albumine.

Les constituants du sérum sanguin ont retrouvé leur taux normal : urée : 0,30 g/l; sodium : 3,30 g/l, soit 143,5 mosM/l; potassium : 0,190 g/l, soit 4,8 mosM/l.

Suivant une évolution parallèle, le point cryoscopique est alors de — 0°57.

Observation XV

Néphrite aiguë à forme cardio-pulmonaire

Le début brutal se caractérise par l'apparition brusque, chez un enfant de six ans, d'une dyspnée asthmatiforme apyrétique.

A son entrée dans le service, le 5 juillet, les troubles respiratoires dominent le tableau clinique : on est frappé par une polypnée d'intensité croissante avec inversion du rythme respiratoire, battements des ailes du nez et cyanose. L'auscultation révèle des râles à la base droite.

Les manifestations cardio-vasculaires sont importantes : tension artérielle : 16 - 7; pouls : petit, rapide (140); température : 38°6.

A l'auscultation cardiaque, on note une tachycardie très marquée avec tendance au galop. Par ailleurs, le foie douloureux dépasse largement le rebord costal.

Un cliché radiographique pris quatre jours après révèlera un gros ventricule gauche et des ombres floconneuses disséminées dans les deux champs pulmonaires.

Le malade, somnolent, présente un œdème discret des membres inférieurs et de la face.

Le syndrome urinaire impose le diagnostic : le volume des urines est de 300 cm³, elles sont troubles, bouillon sale, et

contiennent 10 g/l d'albumine, 7,15 g/l de glucose, 18 g/l d'urée, 6,5 g/l de chlorures. L'examen cytobactériologique y révèle des cylindres hyalins, granuleux, de très nombreux polynucléaires, quelques hématies, aucun germe, mais des lésions cutanées de type impétigo semblent signer l'étiologie infectieuse de cette néphrite.

Les examens de laboratoire précisent le syndrome humoral : urée sanguine : 0,58 g/l, soit 10 mosM/l; potassium : 0,2 g/l, soit 5 mosM/l; sodium : 3,6 g/l, soit 157 mosM/l; lipides : 6,6 g/l; protides totaux : 68 g/l (albumine : 28 g/l; globuline : 40 g/l; rapport albumine/globuline = 0,7).

L'électrophorèse montre, en effet, une diminution des albumines avec augmentation de toutes les globulines, en particulier des γ (albumine : 30 p. 100; globulines : α_1, 10 p. 100; α_2, 14 p. 100; β, 16 p. 100; γ, 30 p. 100).

Nous déterminons le point cryoscopique corrigé et la résistivité : $\Delta = -0°62$; $\rho = 82\ \omega/cm^2/cm$.

Malgré le traitement (saignée, ouabaïne, digitaline, novocaïne), l'état du malade reste grave.

Le 7, la température : 37°2; pouls : filant (120); tension artérielle : 12 - 9. Le malade est agité, il présente des nausées, des vomissements et se plaint d'une soif vive.

Volume des urines : 250 cm^3.

Le 8, une amélioration se dessine. La dyspnée a diminué, le foie est moins gros. A l'auscultation, les bruits du cœur sont plus lents, mais on perçoit un galop. Tension artérielle : 12 - 7; volume des urines : 600 cm^3.

Le 11, les signes cliniques ont disparu. Température : 37°; pouls : 80; tension artérielle : 11 - 7.

La détermination du point cryoscopique corrigé donne le résultat suivant : $\Delta = -0°61$.

Les urines (quantité : 300 cm^3) contiennent 0,30 g/l d'albumine, 21 g/l d'urée, 8 g/l de chlorures, des hématies, quelques polynucléaires.

Le syndrome biologique est le suivant : urée : 0,33 g/l, soit 5 mosM/l; sodium : 3,2 g/l, soit 139 mosM/l; potassium : 0,17 g/l, soit 4 mosM/l.

Dès lors, l'état du malade continue à s'améliorer.

Le 27, le bilan humoral donne les résultats suivants :

urée sanguine : 0,25 g/l; protides : 75 g/l; albumine : 39 g/l; globuline : 36 g/l. Protéinogramme : albumine : 47 p. 100; globuline : α_1, 9 p. 100; α_2, 10 p. 100; β, 17 p. 100; γ, 17 p. 100. Le point cryoscopique est encore anormal, ainsi que la résistivité : $\Delta = -0°60$; $\rho = 86\ \omega/cm^2/cm$.

Dégageons de ces observations un certain nombre de conclusions.

Au cours des néphrites aiguës de l'enfant :

1° On rencontre fréquemment une augmentation de la pression osmotique du sérum.

2° La concentration sanguine de l'urée et le point cryoscopique corrigé varient de façon parallèle, mais indépendante puisqu'on déduit la part de l'urée dans le calcul de celui-ci).

Observations N°	Date	△ Corrigé	Urée sanguine
III	26 février	— 0°63	0,40 g/l
	19 mars	— 0°57	0,25 g/l
XII	25 juin	— 0°65	0,60 g/l
	1er juillet	— 0°57	0,30 g/l
XV	5 juillet	— 0°62	0,58 g/l
	11 —	— 0°61	0,33 g/l
	23 —	— 0°60	0,25 g/l

Cependant, si l'augmentation en valeur absolue du point cryoscopique et l'élévation du taux de l'urée sanguine vont de pair, le retour à la normale de celui-ci est plus rapide que celui de l'abaissement du point de congélation.

3° Cette augmentation de la pression osmotique paraît traduire l'élévation des électrolytes du sang et plus spécialement du sodium (voir tableau ci-contre).

Observ. n°	Sodium	Potassium	△
XII	5,5 g/l = 239 mosM/l	0,17 g/l = 4,3 mosM/l	— 0,65
XV	3,6 g/l = 157 mosM/l	0,2 g/l = 5 mosM/l	— 0,62

Néanmoins, le point cryoscopique anormal de 0°63, après un mois de régime déchloruré (observation III), la coexistence (observation XV) d'un taux normal de sodium (3,2 g/l), de potassium (0,17 g/l) et d'un point cryoscopique élevé en valeur absolue (— 0°61), ne peuvent s'expliquer par la simple rétention et le défaut d'élimination du sodium. L'hyperosmolarité du sérum relèverait peut-être d'une augmentation du taux des acides organiques, de PO_4H^{--}, de SO_4^{--}, etc., ou de produits intermédiaires du métabolisme protidique.

4° Accompagnant l'augmentation de la pression osmotique efficace, critère biologique le plus important du syndrome de déshydratation cellulaire, nous avons observé quelques-uns des signes cliniques que Hamburger lui attribue. La soif existait dans les observations XII et XV (où l'on notait la sécheresse de la langue). Des signes nerveux nous avons rencontré : la somnolence, la torpeur (observation XV), l'agitation (observation XII).

Nous n'insisterons ni sur les signes respiratoires (dyspnée), ni sur les signes généraux (fièvre) qui pouvaient s'expliquer par d'autres mécanismes. Nous signalons enfin que, dans l'observation III, aucune manifestation clinique apparente ne traduisait l'élévation de la pression osmotique.

5° Les observations XII et XV montrent la coexistence paradoxale d'une hypertonie plasmatique et d'œdèmes (discrets toutefois). Celle-ci, signalée par Schem [69] chez des cardiaques asystoliques qui présentent « d'énormes œdèmes et des signes de soif cellulaire : langue rôtie, peau sèche et soif intense », a été retrouvée par Mach [35].

Benhamou, Albou, Grigner et Pons l'ont également constatée [73]. Hamburger a réalisé expérimentalement ce syndrome et considère qu'il s'agit d'une « hyperhydratation extra-cellulaire avec déshydratation cellulaire » [30]. Il faut alors admettre une rétention d'électrolytes considérable dans tout le secteur extra-cellulaire puisque la mobilisation de l'eau cellulaire n'arrive pas à ramener à la normale sa pression osmotique. Sinon, on doit envisager, si la perméabilité cellulaire n'est pas altérée, un déséquilibre osmotique entre le sang circulant et le reste du liquide extra-cellulaire. La conception de la néphrite, maladie de l'ensemble du système circulatoire, pourrait à la rigueur justifier cette dernière hypothèse.

6° Nous ne ferons aucun commentaire physio-pathologique personnel. Nous citerons simplement ce qu'a écrit Sérafino [70] :

« Les perturbations de l'équilibre ionique retentissent sur le catabolisme protéique : déshydratation, « dyshydrata- » tion », perturbations des électrolytes en général activent l'uréopoïèse par des mécanismes divers, dont tous ne sont pas clairement connus. Ces déséquilibres contraignent, d'autre part, le rein à un travail supplémentaire et, sans doute, selon Castaigne, limitent de ce fait les possibilités d'élimination urécique. Ainsi, donc, le déséquilibre hydrominéral serait à la fois un facteur favorisant la production de l'urée et limitant son élimination. Derot et ses collaborateurs font des constatations et des commentaires analogues. Gosset avait, d'autre part, montré le rôle de la déshydratation sur le déséquilibre humoral. Les constatations de Lichwitz et ses collaborateurs confirment cette notion générale. »

7° L'observation XII (défaillance cardiaque aiguë), où nous avons observé un taux très élevé de sodium et une forte augmentation du point cryoscopique, semble confirmer les constatations de Benhamou [73] et les recherches effectuées en Amérique par Miller, Talso et Blaw, dont

les dernières publications [76]) concluent à une augmentation démesurée de la concentration du chlore et du sodium dans les tissus de certains cardiaques œdémateux.

8° Au cours des néphrites aiguës de l'enfant, nous jugeons utile la connaissance du point cryoscopique corrigé. Celui-ci nous renseigne sur la concentration de l'ensemble des électrolytes du sérum, beaucoup mieux que le dosage de chacun d'eux séparément. En outre, l'organisme ne demande pas du sodium, du potassium, du chlore ou de l'acide carbonique, mais le maintien d'un équilibre constant entre ces ions, ce que permet d'apprécier le point cryoscopique.

Cette détermination et celle du taux de l'urée sanguine ne font pas double emploi, car leur signification biologique est différente. Elles méritent d'être pratiquées simultanément. Leur connaissance permet une interprétation plus complète des perturbations humorales au cours de la néphrite aiguë dont l'établissement du pronostic ne peut que bénéficier.

CHAPITRE II

LE POINT CRYOSCOPIQUE DANS LA NÉPHROSE LIPOÏDIQUE TRAITÉE PAR L'A. C. T. H.

Frappé par l'importance de la débâcle urinaire qui suit l'arrêt de l'A. C. T. H. au cours des néphroses lipoïdiques traitées par celle-ci, nous avons tenté d'étudier cette déshydratation expérimentale par la mesure du point cryoscopique. Malheureusement, nous n'avons que deux observations incomplètes.

Observation I

De la longue histoire de ce malade, nous ne présenterons que le court épisode où nous avons suivi, par la détermination de l'abaissement du point de congélation, les effets d'une cure d'A. C. T. H.

Le 2 février, cet enfant, âgé de neuf ans, pèse 27 kg. Il présente une anasarque considérable : le visage, les lombes, les membres inférieurs sont infiltrés par l'œdème.

On note un épanchement pleural à gauche, et une ascite dont la matité dépasse l'ombilic de deux travers de doigts.

Le volume des urines est de 300 cm^3; elles renferment 5 g/l d'albumine et 43,5 g/l d'urée. Le culot de centrifugation contient des cylindres granuleux et épithéliaux, des cellules rénales, des hématies.

Le syndrome humoral est le suivant : protides totaux : 44 g/l; albumine : 17 g/l; globuline : 27 g/l; rapport albumine/globuline = 0,65; lipides : 9,5 g/l; cholestérol : 6,1 g/l; urée : 0,25 g/l.

Sous le couvert d'un traitement antibiotique et d'un régime strictement déchloruré, on commence l'A. C. T. H. (75 mg par jour).

La cure de dix jours est bien supportée : après une augmentation initiale de 0 kg 500, le poids se stabilise.

Le 11, le malade pèse 27 kg 500.

Si le visage est moins infiltré, les lombes, les bourses, les chevilles sont toujours le siège d'un œdème considérable. Par contre, l'ascite n'a pas augmenté et l'épanchement pleural a plutôt diminué.

Les urines (volume : 500 cm^3) contiennent 0,60 g/l d'albumine.

Le 12, on cesse l'A. C. T. H., ce qui provoque dans les jours suivants une déshydratation que les chiffres ci-dessous mettent en valeur.

Le 13, diurèse : 1 l 200. Poids : 27 kg 200.
Le 16, — : 2 l 500. — : 20 kg.
Le 18, — : 2 l 500. — : 18 kg 800.
Le 19, — : 1 l 500. — : 18 kg 500.

Les urines claires contiennent 0,09 g/l d'albumine, 11 g/l d'urée, aucun élément anormal.

Le 20, les œdèmes, l'ascite, l'épanchement pleural ont disparu. Le malade est fatigué (visage émacié, yeux cernés). Sa langue n'est pas sèche, il n'a pas soif. On note une tachycardie importante.

Le 21, l'enfant présente un syndrome pseudo-péritonéal extrêmement douloureux que l'on attribuera à une crise néphrotique. La diurèse est tombée à 200 cm^3 d'urines foncées contenant 20 g/l d'albumine, 13 g/l d'urée, 5,6 g/l de chlorures; le culot contient quelques polynucléaires, des cylindres granuleux. Poids : 18 kg 500.

Nous déterminons le point cryoscopique corrigé :

$$\Delta = -0°67.$$

Taux de l'urée sanguine : 0,20 g/l.

Dans les jours suivants, les douleurs abdominales persis-

tent, la diurèse se maintient entre 200 et 300 cm³. Il n'y a pas d'œdème, et le malade ne se plaint pas de la soif.

Le 3 mars, un examen radioscopique montre, dans la région abdominale, deux niveaux liquidiens (signe observé fréquemment par Wallon au cours des toxicoses, et qui, dit-il, est un des rares témoins de l'atteinte neuro-végétative).

Le 4, les douleurs abdominales ont disparu, mais l'ascite réapparaît. L'enfant pèse alors 20 kg.

Nous déterminons le point cryoscopique corrigé :

$$\Delta = -0°62.$$

Le bilan biologique est le suivant : protides totaux : 48 g/l; albumine : 16 g/l; globuline : 32 g/l. Rapport albumine/globuline = 0,5. Lipides : 11 g/l; cholestérol : 3,5 g/l; urée : 0,30 g/l.

Les urines (250 cm³) contiennent 8 g/l d'albumine.

L'amélioration du syndrome œdémateux par la cure d'A. C. T. H. n'est que de courte durée : en quelques jours, une anasarque aussi importante réapparaît.

Observation XI

Le 17 juin, ce malade, âgé de onze ans, entre dans le service pour être traité à l'A. C. T. H. Le tableau clinique est caractéristique : le visage est gonflé, les parois du thorax, de l'abdomen, les bourses, le visage sont infiltrés par un œdème blanc, mou, prenant le godet; les cuisses sont énormes.

Il présente, de plus, une importante ascite et un épanchement pleural à gauche. Le liquide de ponction, clair, contient 1 g/l d'albumine, 7 g/l de chlorures, quelques lymphocytes, de rares cellules épithéliales. Volume des urines : 400 cm³; on y trouve 10 g/l d'albumine, 5,5 g/l de chlorures, des corps biréfringeants, de nombreux polynucléaires, des cylindres granuleux, des hématies. Le syndrome humoral est le suivant : protides totaux : 42 g/l; albumine : 21 g/l; globuline : 21 g/l; rapport albumine/globuline = 1; lipides : 9 g/l; cholestérol : 3,4 g/l; urée : 0,65 g/l.

Nous déterminons le point cryoscopique corrigé :

$$\Delta = -0°58.$$

Devant la persistance, à la suite d'une diarrhée banale, d'un léger fébricule, on ajourne la cure d'A. C. T. H.

Le malade rentre chez lui pour revenir dans le service le 15 juillet.

Le 17, aucune modification notable n'est survenue depuis son séjour précédent. Les œdèmes ont plutôt augmenté, le malade est dyspnéique et fatigué. Pour le soulager, on ponctionne quatre litres de liquide d'ascite. Celui-ci, clair, légèrement opalin, contient 2 g/l d'albumine, 0,80 g/l de lipides, quelques lymphocytes, des cellules de desquamation. Le volume des urines est de 500 cm^3 avec 5 g/l d'albumine.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants : protides totaux : 44 g/l; albumine : 15 g/l; globuline : 29 g/l; rapport albumine/globuline = 0,5; lipides : 19 g/l; cholestérol : 5 g/l; urée sanguine : 0,50 g/l.

Nous déterminons le point cryoscopique corrigé et la résistivité du sérum et du liquide d'ascite :

Sang : $\Delta = -0°62$. $\rho = 80\ \omega/cm^2/cm$.

Liquide d'ascite : $\Delta = -0°62$. $\rho = 72\ \omega/cm^2/cm$.

Le 21, on commence l'A. C. T. H. (75 mg par jour). Antibiotiques et régime strictement déchloruré accompagnent ce traitement.

Le malade pèse alors 53 kg. La diurèse est de 250 cm^3.

La cure, bien supportée, dure huit jours.

Le 27, les œdèmes ont augmenté : l'enfant peut à peine ouvrir les paupières gonflées, l'ascite est très importante. Les urines (volume : 500 cm^3) contiennent 6 g/l d'albumine, le syndrome humoral reste peu modifié : protides totaux : 39 g/l; albumine : 14 g/l; globuline : 25 g/l; rapport albumine/globuline = 0,5; lipides : 16 g/l; cholestérol : 5 g/l; urée : 0,50 g/l; le protéinogramme est celui d'une néphrose lipoïdique typique : diminution considérable des albumines et des γ globulines. Augmentation des α_2 et β globulines (albumine : 23 p. 100; globuline : α_1, 5 p. 100; α_2, 49 p. 100; β, 13 p. 100; γ, 10 p. 100).

Nous déterminons le point cryoscopique corrigé et la résistivité du sérum. Nous trouvons :

$$\Delta = -0°62.\ \rho = 80\ \omega/cm^2/cm.$$

Le 28, arrêt de l'A. C. T. H. La débâcle qui le suit est peu importante. Cependant, la diurèse se maintient quatre à cinq jours à 700 cm^3, avec un maximum à 1 l 500.

Le poids descend à 51 kg, mais l'anasarque se reconstitue en peu de temps, identique à ce qu'elle était.

Nos commentaires sur ces deux observations seront brefs. Nous éviterons surtout de perdre de vue les signes cliniques observés et les résultats de nos mesures, car nous touchons là le problème du mode d'action de l'A. C. T. H. dans la néphrose lipoïdique, qu'aucun auteur, français ou étranger, n'a encore clairement résolu.

1° La soif, signe clinique principal de la déshydratation cellulaire que traduit l'élévation du point cryoscopique en valeur absolue, manque dans les deux cas.

Pourtant, le malade de l'observation I présente tous les syndromes objectifs d'une déshydratation importante. Il a perdu 9 kg en six jours; son point cryoscopique est à — 0°67. Malgré tout, il ne réclame pas à boire. Il faut donc conclure que l'A. C. T. H. perturbe gravement le mécanisme de la soif, tel qu'on le conçoit actuellement à la lumière des travaux de Hamburger. Sinon, il convient d'envisager une modification par l'A. C. T. H. de la perméabilité de la membrane cellulaire responsable d'un déséquilibre osmotique entre les milieux intra et extra-cellulaires. Cette dernière hypothèse pourrait se confirmer par les travaux actuels sur l'action de l'A. C. T. H. sur la perméabilité cellulaire.

Par ailleurs, nous pensons que l'administration de sel pour freiner la diurèse est inopportune.

2° Malgré une anasarque considérable, nous avons trouvé dans l'observation XI, avant tout traitement, une hypertonie nette.

3° Dans cette observation, au début du traitement, le point cryoscopique est, en effet, de - 0°62, la résistivité de 80 $\omega/cm^2/cm$. Huit jours après, à la fin de la cure, nous retrouvons exactement les mêmes résultats. L'A. C. T. H., dans ce cas, ne paraît avoir eu aucune action sur l'équilibre osmotique du malade. La rétention d'eau et celle du

sodium qu'entraîne, de l'avis de tous les auteurs [83], [92], etc., cette médication, ont dû aller de pair. La constance de la pression osmotique du sérum ne peut s'expliquer que par un parallélisme parfait des bilans hydrique et électrolytique.

4° Les mesures effectuées sur le sérum et le liquide d'ascite (prélevé en même temps) nous ont donné les résultats suivants :

Sérum sanguin : $\Delta = -0°62$; $\rho = 80$ ω/cm²/cm.
Liquide d'ascite : $\Delta = -0°62$; $\rho = 72$ ω/cm²/cm.

Nous rappelons le taux des protides dans ces deux liquides, le même jour :

Sang : protides totaux, 44 g/l; albumine, 15 g/l.
Liquide d'ascite : albumine, 2 g/l [1].

La différence de résistivité prouve l'importance de la présence de protéines sur la conductivité d'un liquide biologique que Aubertin, Dulong de Rosnay et Abadie ont souligné à Bordeaux [1].

L'égalité de leur point cryoscopique témoigne de l'identité de leur pression osmotique.

Nous ne voulons pas aborder avec des données insuffisantes le problème des protides et des œdèmes que Warter, Mandel, Métais, Curny et Grabar [25] ont évoqué au Symposium sur les œdèmes à la Société française de Biologie médicale, le 27 avril 1953. Mais, quelle que soit la physio-pathologie de l'anasarque dans la néphrose, il faut qu'il y ait une rétention saline importante dans tout le secteur extra-cellulaire responsable de l'hypertonie plasmatique; elle justifie le régime déchloruré dans celle-ci.

Ainsi, au terme de ce chapitre, nous rejoignons une des idées générales de ce travail, déjà exprimée à propos des néphrites, celle des rapports étroits du métabolisme protidique et hydro-minéral.

---

(1) Le 7 août, un dosage des protides totaux du liquide d'ascite donne les résultats suivants :

Protides totaux	5 g/l.
Albumine	1,5 g/l.
Globuline	3,5 g/l.

CHAPITRE III

LE POINT CRYOSCOPIQUE DANS LES TOXICOSES DU NOURRISSON

Nous avons rencontré dans cette étude deux difficultés qui ont limité le champ de nos investigations.

La première est celle des indications de la ponction lombaire ou du prélèvement de sang; la deuxième concerne la quantité de liquide nécessaire. La détermination du point cryoscopique exige 4 cm³. Si l'on y joint la quantité que demandent les dosages chimiques, le volume destiné à l'examen cyto-bactériologique, il faudrait retirer près de 10 cm³ à chaque ponction. Ce qui, on le conçoit, rend prudent sur les indications de celle-ci. Néanmoins, le remplacement immédiat du liquide recueilli par une solution isotonique ou par du sang, dans le cas de ponction veineuse, permettrait d'opérer sans grand risque.

Faut-il, comme le font certains auteurs canadiens [112], prélever systématiquement à un nourrisson 20 cm³ de sang pour conduire le traitement d'après les données d'examens divers, ou bien convient-il « de ne pas se laisser obnubiler par la nécessité, pour la thérapeutique de chaque cas particulier, de disposer d'un grand nombre de dosages longs et difficiles », comme le remarquait le Professeur Cathala aux Assises nationales du 18 janvier 1953 [94], sur les états toxiques cholériformes.

La question ne sera résolue que le jour où ceux-ci auront fait la preuve de leur utilité. En attendant, il est difficile de juger du bénéfice que peut retirer le nourrisson de la ponction lombaire, et on hésite à en poser l'indication. Signalons toutefois que nous n'avons jamais eu d'incidents au cours de celle-ci.

Ces considérations ont restreint le domaine de nos recherches : pour chaque enfant, nous n'avons déterminé le point cryoscopique qu'une fois, ce qui ne nous permet pas d'étudier les effets de la réhydratation.

Observation II

Cet enfant de neuf mois entre dans le service le 11 février pour crises convulsives épileptiformes. Il pèse 8 kg 100.

Le 17, à la suite d'une crise convulsive, survient un véritable état de mal. L'enfant, très fatigué, pâle, vomit. Sa température s'élève à 41°2.

Le 18, on n'observe plus de convulsions, mais sa température est de 40°. Cliniquement très déshydraté, il vomit, présente une diarrhée liquide importante. Son poids est 7 kg 600.

Nous déterminons le point cryoscopique : $\Delta = -0°85$.

Malgré réhydratation, antibiotiques, paracentèse double, abcès de fixation, il tombe dans un état de torpeur permanent. Ses yeux plafonnent, il mâchonne continuellement.

Le 23, subcomateux, il quitte l'hôpital. Sa température est de 40°, son poids de 7 kg 350.

Il meurt le 5 mars, sans être sorti de sa torpeur.

Observation IV

Cet enfant de quatre mois et demi est adressé dans le service pour syndrome toxique cholériforme.

Le 15 mars, à son entrée, température : 38°8; poids : 4 kg 550. Les vomissements répétés, la diarrhée liquide, le pli cutané pâteux, les yeux cernés confirment le diagnostic.

Le 20, il pèse 4 kg 300. Réhydratation et antibiotiques n'ont guère amélioré son état : teint grisâtre, yeux excavés, température de 40°.

Le 24, les symptômes de toxicose persistent : teint plombé, regard qui plafonne; fontanelle déprimée, vomissements, pli pâteux.

On perfuse 750 cm³ de sérum physiologique et glucosé.

Le 25, le malade, encore déshydraté, a le regard plus vif. Il pèse 4 kg 250.

Nous déterminons le point cryoscopique de son liquide céphalo-rachidien : $\Delta = -0°57$.

Le 27, on identifie dans ses selles un bacille du type *Typhi murium*.

On continue le traitement (réhydratation, chloromycétine) quelques jours et l'enfant semble définitivement sauvé à partir du 2 avril.

Observation VI

Ce nourrisson, né avant terme, âgé de deux mois, hospitalisé quatorze jours avant pour toxicose, sorti après guérison, revient pour rechute.

Le 13 avril, à son entrée, il est dans un état très grave : il pèse 2 kg 700. Ses yeux cernés, son regard inquiet, le pli cutané pâteux, sa fontanelle déprimée attestent la déshydratation. Il vomit. Ses selles sont liquides avec des grumeaux, et la coproculture y révèle un germe du type *Typhi murium*. On observe par ailleurs de la dyspnée avec battements des ailes du nez ainsi qu'une importante tachycardie.

Le 15, l'état général reste toujours très mauvais. Si la température est de 37°4, les vomissements sanglants et la diarrhée persistent. On note du sclérème au niveau des membres supérieurs et inférieurs.

Nous déterminons le point cryoscopique : $\Delta = -0°83$.

Le 17, malgré 500 cm³ de sérum glucosé par voie intratibiale, l'état s'aggrave encore. L'enfant pèse 2 kg 600.

Le 19, il meurt.

Observation VII

Une diarrhée importante avec vomissements motive l'admission de cet enfant de huit mois dans le service.

A son entrée, le 25 mars, il ne présente aucun signe clinique de déshydratation. Il pèse 6 kg 850.

Le 3 avril, le malade, cliniquement déshydraté, le regard atone, est très agité. Ses selles sont vertes et fétides.

Le 13, après plusieurs jours de traitement, l'état général est meilleur. Il pèse 6 kg.

Le 22, l'enfant a rechuté. Son aspect est nettement toxique; sa température de 38°8; son poids de 5 kg 500.

Nous déterminons le point cryoscopique corrigé :

$$\Delta = -0°58.$$

Antibiotiques, sérum physiologique, plasma amènent, à partir du 1er mai, une guérison définitive.

Observation VIII

Cet enfant, qui pèse 6 kg 900, entre dans le service le 6 mai, dans un état pré-toxique que n'améliorent ni le bouillon de carottes, ni les perfusions de sérum physiologique, ni les antibiotiques.

Le 12, le nourrisson, pâle, fatigué, crie et geint sans arrêt. Ses yeux entourés d'un cerne bleuâtre sont excavés. Sa langue est rôtie, ses lèvres fuligineuses, sa fontanelle déprimée, le pli cutané pâteux.

Par contre, s'il vomit, il boit pourtant assez bien et ses selles sont normales.

On note, par ailleurs, de la dyspnée avec battements des ailes du nez, et des bruits du cœur sourds et rapides.

Nous déterminons le point cryoscopique corrigé :

$$\Delta = -0°59.$$

Le 15, l'enfant boit mal, il vomit. Dans ses selles diarrhéiques, on identifie un colibacille pathogène.

Le 16, les urines contiennent des polynucléaires, des cylindres granuleux et épithéliaux, de rares hématies.

Perfusions, chloromycétine, paracentèse n'améliorent pas la situation.

Le 23, le malade meurt.

Observation X

Le 10 juin, ce nourrisson entre dans le service, dans un état infectieux fort grave. Il pèse 4 kg 100. L'état toxique est très marqué.

Les jours suivants, il présente plusieurs hématémèses

qu'arrêtent difficilement des lavages d'estomac avec une solution de thrombase.

Le 17, son poids est de 3 kg 850.

Nous déterminons le point cryoscopique corrigé :

$$\Delta = -0°87.$$

Le 19, l'enfant meurt.

Observation XVII

Ce nourrisson de un mois et demi est admis dans le service pour diarrhée et vomissements.

Le 9 septembre, à son entrée, cet enfant cliniquement déshydraté pèse 2 kg 850. Réhydratation (sérum salé : 250 cm^3; sérum glucosé : 250 cm^3; subtosan : 20 cm^3) et auréomycine améliorent rapidement son état.

Le 13, facies et cris sont normaux.

Le 21, le malade, apyrétique, ne vomit pas, mais émet depuis trois jours des selles vertes, diarrhéiques. Poids : 3 kg 100.

Le 24, un œdème dur, à type de sclérème, infiltre la face dorsale des mains et des pieds. Les urines, claires, contiennent 0,02 g/l d'albumine, 1,50 g/l de glucose; aucun élément anormal dans le culot de centrifugation. Le taux des protides sanguins est de 63 g/l; albumine : 33 g/l; globuline : 30 g/l; rapport albumine/globuline = 1,1.

Le 28, poids : 2 kg 750. Le syndrome toxique s'affirme : facies gris, regard fixe, anxieux, yeux cernés, fontanelle déprimée, langue rôtie, sèche, cri plaintif. On identifie dans ses selles liquides, grumeleuses, fétides, un pyocyanique.

Ce nourrisson, qui ne vomit pas, boit trois biberons de lait, trois d'eau sucrée. Il reçoit, de plus, par perfusion, 250 cm^3 de sérum glucosé, 250 cm^3 de sérum salé, 15 cm^3 de sang.

Nous déterminons le point cryoscopique : $\Delta = -0°55$.

Un dosage du sodium et du potassium plasmatique contrôle ce résultat. Sodium : 3 g/l, soit 130 mEq/l; potassium : 0,17 g/l, soit 4,3 mEq/l.

Le 30, l'enfant, la face et les paupières légèrement infiltrées par l'œdème, a meilleur aspect. Il pèse 3 kg 050.

Quelques jours après, il paraît définitivement hors de danger.

Observation XVIII

Une diarrhée verte avec vomissements motive l'admission de cet enfant de neuf mois dans le service.

Le 2 octobre, à son entrée, son teint est grisâtre, ses yeux creux, sa langue, ses lèvres sèches, le pli cutané pâteux. Il vomit et geint fréquemment; il émet des selles vertes très liquides. Poids : 7 kg 050; température : 37°8. Bilan biologique : protides totaux : 70 g; albumine : 39 g/l; globuline : 31 g/l; rapport albumine/globuline = 1,5.

Le protéinogramme montre une diminution des albumines, une augmentation des α_2 et β globulines (albumine : 47 p. 100; globuline : α_1, 5 p. 100; α_2, 16 p. 100; β_1, 13 p. 100; β_2, 7 p. 100; γ, 12 p. 100). Sodium : 2,9 g/l, soit 126 mEq/l; potassium : 0,135 g/l, soit 3,5 mEq/l.

Nous déterminons le point cryoscopique du sérum sanguin :

$$\Delta = -0°54.$$

Le nourrisson, mis à la chloromycétine, est réhydraté uniquement par voie buccale.

Le 3, les yeux moins creux, le teint plus rose, il ne vomit pas mais le pli cutané reste pâteux. Il garde des selles vertes, glaireuses, fétides, on y identifie un germe type *Aerobacter aerogenes*. Ses urines contiennent 0,05 g/l d'albumine; le culot de centrifugation ne renferme aucun élément anormal. Traité à l'auréomycine-trisulfazine, il guérit en quelques jours.

Nous rapportons huit observations de syndrome toxique cholériforme du nourrisson.

1° Le point cryoscopique du liquide céphalo-rachidien de nos huit malades a été soit normal, soit élevé en valeur absolue. Nous n'avons constaté qu'un seul cas d'hypo-osmolarité. Nous pensons donc, comme Sarrouy, Vénézia [116], Wallon [122] que les états d'hypertonie sont plus fréquents que ceux d'hypotonie.

2° A la lumière des travaux récents, nous avons essayé de préciser la variété de déshydratation que traduisait l'hypertonie observée dans trois cas. La coexistence de

signes cliniques de déshydratation extra-cellulaire et cellulaire nous permet seulement de parler de déshydratation globale. Nous sommes donc de l'avis de notre Maître, M. le Docteur M. Traissac [118]. « L'idéal, dit-il, serait de pouvoir superposer à chaque état physico-chimique un syndrome clinique. La tentative a été faite, mais l'intrication habituelle des troubles métaboliques rend l'interprétation bien délicate. »

3° L'élévation en valeur absolue du point cryoscopique au-dessus de — 0°80 a coïncidé trois fois avec une évolution fatale. Sans insister sur le pronostic fâcheux qu'implique une telle hypertonie, nous dirons qu'elle correspondait probablement à la faillite du système osmo-régulateur. Celle-ci s'intégrerait donc dans cet « état d'hypotrophie post-toxique » dont parlait le Professeur agrégé Verger [119] en 1950, « qui s'aggrave suivant les cas avec une rapidité très diverse, mais devient bientôt irréversible si une intervention thérapeutique heureuse n'est pas intervenue assez tôt ». L'issue fatale que nous avons constatée relève, semble-t-il, du dérèglement osmotique et non du « stress » qui l'a déclenché à l'origine mais qui, rapidement, est passé au second plan. Pour être compatible avec la vie, la pression osmotique du milieu intérieur doit être comprise entre certaines valeurs qui ne permettent guère une baisse du point cryoscopique inférieure à — 0°80. Comme les phénomènes vitaux ne s'effectuent que dans certaines conditions de température et de *p*H, on pouvait prévoir — appliquant les lois physico-chimiques qui veulent que pression, température et réaction d'un milieu soient toujours fonction l'une de l'autre — l'existence de limites aux variations de la pression osmotique.

4° Pour expliquer l'hyperosmolarité du liquide extracellulaire que nous avons constatée, il faut envisager une perte d'eau plus importante que celle des électrolytes ou une rétention soit de ceux-ci, soit de tout autre corps susceptible de modifier l'équilibre osmotique. Nous ne cher-

cherons pas à préciser quel a été dans chaque cas le mécanisme exact de l'hypertonie. Nous nous bornerons à exposer les hypothèses les plus conformes avec les faits d'observations.

La chute du poids, les vomissements, la diarrhée affirment une perte d'eau, mais il est difficile, sans la connaissance du point cryoscopique, de savoir si elle est proportionnelle à la déperdition de sel.

La rétention d'électrolytes est probable. Wallon l'a prouvée par l'étude de l'excrétion chlorée. Elle peut relever de plusieurs mécanismes; nous n'avons de preuves que de l'intervention d'un facteur rénal. Nous avons observé, en effet, la fréquence des signes de néphrite (albuminurie, cylindrurie, hématurie) signalée par les classiques, témoignant d'une atteinte rénale susceptible d'expliquer en partie l'augmentation de la pression osmotique du milieu intérieur.

L'élévation du taux des acides organiques du sang qui, d'après Kurtzmann (Société de Pédiatrie de l'Est, séance du 5 juillet 1952), est plus que doublé, pourrait contribuer également à expliquer l'hyperosmolarité du liquide extracellulaire. Leur concentration dans le sang, à l'état normal, est en effet de 6 mEq/l.

Ces perturbations humorales rendent compte, sans doute, de l'hypertonie que nous avons observée dans trois cas.

5° Dans l'observation VIII, d'évolution fatale, l'enfant présentait un syndrome toxique net où cependant les signes digestifs n'étaient que peu marqués. Nous avons trouvé chez lui un point cryoscopique normal. Il s'agissait donc là, comme dans les autres observations IV, VII, XVII, XVIII où celui-ci n'était pas modifié, d'une toxicose sans trouble de l'équilibre hydro-électrolytique ou bien d'un stade prétoxique où n'existait pas encore la perturbation osmotique.

6° Chez cinq nourrissons atteints de syndrome toxique cholériforme, le point cryoscopique était soit normal, soit

abaissé en valeur absolue. Quatre d'entre eux (observations IV, VII, XVII, XVIII) ont guéri, un seul est mort (observation VIII). A notre avis, quels que soient les signes cliniques, les toxicoses à pression osmotique normale ou diminuée ont donc un pronostic meilleur que celles avec hyperosmolarité (observations II, VI, X).

Dans l'observation XVII, l'efficacité de la réhydratation (le malade avait reçu 500 cm^3 de sérum dans la journée) explique facilement le point cryoscopique de — 0°55. Ce résultat concorde d'ailleurs avec ceux des dosages du sodium et du potassium plasmatiques (Na : 3 g/l, K : 0,17 g/l). L'hypotonie nous paraît rare : l'enfant de l'observation XVIII en est notre seul exemple. A son entrée, manifestement déshydraté, n'ayant pas reçu de sérum, il a un point cryoscopique de — 0,54. Les taux du sodium et du potassium plamatiques sont parallèlement abaissés (Na : 2,9 g/l, K : 0,135 g/l). Il guérira facilement.

7° Il est difficile de donner une conclusion générale à ce chapitre. Dans nos observations, la chute de poids et l'élévation du point cryoscopique en valeur absolue témoignent d'un fait banal : l'ampleur des perturbations du métabolisme du sel et de l'eau au cours des toxicoses.

La comparaison de l'importance respective de ces troubles chez le nourrisson et l'enfant plus grand montre que chez celui-ci, même une affection de haute gravité, dont nos observations de néphrite sont l'exemple, ne donne lieu qu'à un déséquilibre beaucoup plus léger.

Il faut donc conclure, notion bien connue, que l'équilibre osmotique du nourrisson, comme le fonctionnement de tous ses appareils, ne dispose pas d'un système de régulation physiologique aussi précis que celui de l'enfant plus âgé.

CONCLUSIONS

L'abaissement du point de congélation d'une solution (ou point cryoscopique), fonction de la présence dans celle-ci de corps dissous, est lié par une relation mathématique à sa pression osmotique. Il permet donc de la mesurer.

Dans le cas d'un liquide biologique, il est inversement proportionnel à la masse moléculaire des corps en solution dans celui-ci, et n'est que peu influencé par la présence de substances de poids moléculaire élevé tels que les protides ou les lipides. Il dépend, en définitive, presque uniquement des électrolytes contenus dans le liquide considéré. Il donne, lorsqu'il s'agit de sérum sanguin, une appréciation de la concentration globale de ceux-ci, plus fidèle que celle fournie par la mesure de sa résistivité.

Elle est, par ailleurs, plus commode que celle qui consiste à additionner les résultats, exprimés en milliéquivalents, des dosages chimiques de chacun des ions pris séparément.

Sa détermination est une opération simple qui, pour donner des résultats valables, demande pourtant un certain nombre de précautions. Nous avons cherché à les préciser par une étude expérimentale.

Un calcul théorique nous a permis d'introduire un terme correctif tenant compte de la surfusion. Grâce à cette correction, l'exactitude de nos résultats a été vérifiée par de multiples contrôles.

Notre étude clinique témoigne de la fréquence de l'hyperosmolarité. Sur 20 malades, 9 présentaient une hypertonie du liquide extra-cellulaire. Chez les 9 autres, la pression osmotique plasmatique était normale ou abaissée (un seul cas).

Les signes cliniques de déshydratation n'ont pas toujours concordé dans nos observations avec les variations du point cryoscopique. Nous n'avons pas pu isoler le syndrome de déshydratation cellulaire décrit par HAMBURGER. Nous rapportons donc simplement plusieurs cas d'hyperosmolarité du liquide extra-cellulaire qu'atteste l'élévation en valeur absolue du point cryoscopique du sérum sanguin ou du liquide céphalo-rachidien. Les répercussions de celle-ci sur le secteur intra-cellulaire sont, à notre avis, difficiles à prévoir.

Certes, « la notion de l'imperméabilité de la membrane cellulaire est une notion fondamentale extrêmement féconde sur laquelle est basée toute la conception actuelle des milieux de l'organisme » (MACH) [36]. Malheureusement, le sens des échanges hydriques de part et d'autre de celle-ci dépend de facteurs multiples dont il est délicat d'apprécier l'influence respective. SCHREINEMAKERS l'a parfaitement démontré en 1928-1929 [9]. A la suite d'une étude thermo-dynamique très poussée, il conclut qu'il était pratiquement impossible de faire des prévisions sur l'osmose au travers des membranes vivantes.

C'est pour cette raison que nous n'avons pas envisagé les échanges d'eau entre les milieux intra et extra-cellulaires qu'implique l'hypertonie plasmatique observée chez certains de nos malades.

Au cours des néphrites aiguës, l'étude des variations du point cryoscopique du sérum sanguin révèle un trouble de l'équilibre osmotique. Confrontée avec celle du taux de l'urée, elle permettrait d'aboutir à une meilleure compréhension des perturbations humorales dont l'établissement du pronostic ne pourrait que bénéficier.

Dans la néphrose lipoïdique, des recherches sur l'équilibre osmotique laissent entrevoir, à côté du syndrome biologique classique, un trouble du métabolisme du sel et de l'eau. Une étude plus poussée du point cryoscopique et de la résistivité au cours de son traitement par l'A. C. T. H.,

trouverait peut-être un moyen de guider cette thérapeutique.

Nous avons constaté la fréquence de l'hyperosmolarité au cours du syndrome toxique du nourrisson, mais nous ne tirerons de nos observations aucune conclusion sur l'utilité de la détermination du point cryoscopique dans la conduite de la réhydratation d'une toxicose.

Au terme de ce travail, nous tâcherons de dégager deux idées générales :

S'il était besoin de le prouver, nos recherches démontreraient que la régulation osmotique est beaucoup moins parfaite chez le nourrisson que chez l'enfant. Celui-ci, devant une agression même grave, maintient assez facilement son équilibre osmotique. Par contre, le nourrisson répond à un « stress » moins important par une perturbation du métabolisme hydro-minéral d'amplitude comparativement beaucoup plus grande aux effets d'autant plus nocifs.

Nos études sur les néphrites et les néphroses nous ont conduit à admettre l'interdépendance des métabolismes des protéines du sel et de l'eau. Appliquée aux toxicoses, cette notion pourrait expliquer pourquoi le syndrome toxique s'observe plus fréquemment chez les enfants dénutris dont l'équilibre protidique, du fait d'une alimentation défectueuse par un lait de vache biologiquement inapproprié, est précaire.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
A. FONTAN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 16 Octobre 1953
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

NOTIONS PHYSIQUES

1. Aubertin (E.), Dulong de Rosnay (Ch.) & Labadie (P.). — *Journ. de Méd. de Bordeaux et du S.-O.*, 1952, **10**, 931.
2. Bladergroen (W.). — Chimie physique médicale. Wepf, Bâle, 1943
3. Desbordes (J.) & Guyot-Jeannin (Ch.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1952, **10**, 5-6.
4. Hargitay (B.), Kuhn (W.) & Wirz (H.). — *Experentia*, 1951, **7**, 276.
5. Helmer (O. M.) & Kohlstaedt (K. G.). — *Journ. of the Ind. states Med. Assoc.*, 1952, **45**, 5, 413.
6. Picon (M.). — Cours de Physique appliquée aux Sciences chimiques et biologiques. II. Tournier et Constans, Paris, 1946.
7. Ramsay (J. A.). — *Journ. of Exper. biol.*, 1949, **26**, 57.
8. Schade (H.). — Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Steinkopff, Dresden, 1923.
9. Schreinemakers (F. A. H.). — *J. Gen. Physio.*, 1928, **11**, 701; 1929, **12**, 555.
10. Schreinemakers (F. A. H.). — *Proc. of Koninklijke Akad. van Wetenschappen*, Amsterdam, Part. **27**, 701.
11. Wirz (H.). — *Helvet. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 1953, **11**, 1-20.
12. Wirz (H.), Hargitay (B.) & Kuhn (W.). — *Helvet. Physiol. et Pharmacol. Acta.*, 1951, **9**, 196.

PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE GÉNÉRALE

13. Aebi (H.). — *Helvet. Physiol. et Pharmacol., Acta*, 1953, **11**, 1-96.
14. Bair (E. E.) & Stembridge (V. A.). — *Texas state Journ. of Med.*, 1952, **48**, 8, 576.

15. Benhamou (Ed.), Albou (A.) & Pons (F.). — *Algérie Méd.*, 1952, **3**, 117.
16. Bland (J. H.). — Philadelphia and London, W. B. Saunders, 1952, 259.
17. Bodansky (O.). — *Med. Clin. of North Amer.*, mars 1950, 394.
18. Bouvrain (Y.), Girard (M.), Tricot (R.), Vernant (P.), Meudic (P.) & Yonger (J.). *Sem. des Hôp. Paris*, 1953, **2**, 2-6.
19. Capraro (V.). — *Boll. della Soc. Italiana di Biol. sperim.*, 1952, **28**, 4, 542.
20. Carl (A.) & Moyer (M. D.). Fluid balance. Interscience, publishers, London, 1952.
21. Darrow (D. C.). — *New-England J. Med.*, 1945, **91**, 233.
22. Derot (M.), Lagrue (G.) & Arthuys (M.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 751.
23. Gamble (J.-L.). — Chemical, anatomy, physiology and pathology of extra cellular fluid. Cambridge Mas, Harvard Univ. Press, 1947. Doin, édit., Paris, 1948.
24. Gamble (J.-L.). — Companionship of water and electrolytes in the organisation of body fluid. California : standford Univ. Press. London : Oxford Univ. Press, 1951, 90.
25. Grabar (P.). — *Sem. Hôp. de Paris*, 1953, **45**, 2359.
26. Hamburger (J.), Crosnier (J.) & Mathé (G.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 1701.
27. Hamburger (J.), Mathé (G.) & Crosnier (J.). — *Sem. des Hôp. Paris*, 1950, **75**, 3902-3947.
28. Hamburger (J.) & Mathé (G.). — *Rev. Pathol. comparée*, 1950, 621, 583.
29. Hamburger (J.). — Entretiens de Bichat Méd., 1951.
30. Hamburger (J.) & Mathé (G.). — Physiologie normale et pathologique du métabolisme de l'eau. Edit. Méd. Flammarion, Paris, 1952.
31. Hamburger (J.) & Mathé (G.). *Schweiz. Med. Wochen.*, 1953, **83**, 12, 21, 273.
32. International Congress of Internal Medicine. *The Lancet*, 1952, vol. 263, 6735, 626.
33. Krogh (A.). — *Cambridge University Press*, 1938.
34. Lejeune & Plauchu. — *Lyon Méd.*, 1952, **39**, 193-200.
35. Mach (R. S.). — Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau. Masson, édit., Paris, 1946.
36. Mach (R. S.). — Les acquisitions médicales récentes. Edit. méd. Flammarion, 1947.
37. Mach (R. S.). — III[e] Congrès Méd. Intern. d'Evian, septembre 1951, vol. 1. *L'Expansion Sc. franç.*, Paris, 1951.
38. Mach (R. S.) & Mach (E.). — *Rev. Méd. Suisse Romande*, 1953, **6**, 496.

39. Marriott (H. L.). — *Brit. Med. J.*, 1947, 4493, 245; 4496, 285; 4497, 328.
40. Mathé (G.). — L'hydratation cellulaire. Thèse, Paris, 1952.
41. Mathé (G.). — Entretiens de Bichat, 1953. *Expansion Sc. française.*
42. Pales (L.). — Les sels alimentaires. Direction générale de la Santé publique, Dakar, 1950.
43. Ranty (J.). — *Concours Méd.*, 1952, **74,** 1595.
44. Ryan (C. M.). — *J. of the Iowa State Med. Soc.*, 1952, **42,** 9, 443.
45. Ryder (A.), Espey (F.) & Kimbell (F.). — *J. of Labo. and Clin. Med.*, 1953, **41,** 4, 543.
46. Schade (H.) & Claussen (F.). — *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1924, **100,** 363.
47. Schade (H.). — *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk*, 1929, **32,** 425.
48. Schade (H.) & Claussen (F.). — *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1924, **41,** 532.
49. Schemm (F. R.). — *Proc. Am. Federation Clin. Research.*, 1944, **19,** 18, 1.
50. Sroczynski (K.). — *Pediatria Polska*, 1952, **27,** 3, 253.
51. Symposium on edema. *Proceed. of the staff meetings of the Mayo Clinic*, 1952, **27,** 1, 1.
52. Symposium on electrolytes. *Amer. J. of Clin. Pathol.*, 1952, **22,** 7, 605.
53. Symposium on fluid and electrolyte balance. *J. of the Indiana Med. Assoc.*, 1952, **45,** 5, 389.
54. Thorn (G. W.). — *The New-England J. of Med.*, 1953, **248,** 6, 5, 232; 7, 12, 284; 8, 19, 323.
55. Traissac (F. J.), Dulong de Rosnay (Ch.) & Labadie. III[e] Congrès Méd. intern. d'Evian, 7-9 septembre 1951. *L'Expansion Sc. franç.*, vol. 1, Paris, 1951.
56. Warter (J.), Mandel (P.), Métais (P.) & Cuny (S.). — *Sem. des Hôp. Paris*, 1953, **45,** 2359.
57. Wildbolz (E.) & Jenny (F.). — *Monats. für Unfall. und Vers. Med.*, 1953, **56,** 3, 86.

NÉPHRITES

58. Alagille (D.). — *Vie Méd.*, juillet 1953, 643.
59. Borst (J. G.). — *The Lancet*, 1948, **254,** 824.
60. Boyle (H.) & Jackson (L.). — *Am. J. Dis. Children*, 1950, **79,** 272.
61. Debré (R.), Marie (J.) & Seringe. — *Gaz. Med. française*, 1937, **44,** 961.

62. Derot (M.) & Bernier (J. J.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 201.
63. Derot (M.), Bernier (J. J.), Legrain (M.), Pignard & Allard (J. P.). — *Gaz. Méd. de France*, 1952, **59**, 7, 399.
64. Derot (M.), Legrain (M.), Bernier (J. J.), Pignard (P.) & Marie (H.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1952, 245.
65. Hamburger (J.). — III[e] Congrès Méd. intern., Bruxelles, 1951. 1 vol., Masson, édit., Paris.
66. Mathé (G.) & Crosnier (J.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Paris*, 1950, **9**, 175.
67. Mattar (F.). — *Ann. Paulistas de Med. et Cirur.*, 1952, **63**, 6, 50.
68. Persike (E. C.). — *Arch. of int. Med.*, 1950, **85**, 299.
69. Schemm (F. R.). — *Ann. of int. Med.*, 1949, **30**, 92.
70. Sérafino (X.). — *Biol. Méd.*, 1953, **2**, 99.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

71. Benhamou (E.), Albou (A.) & Griguer (P.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 1301.
72. Benhamou (E.), Albou (A.) & Griguer (P.). — Congrès de Cardiologie, Paris, septembre 1950.
73. Benhamou (E.), Albou (A.), Griguer (P.) & Pons (J.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 741.
74. Miller (G. E.). — *Circulation*, 1951, **4**, 270.
75. Schemm (F. R.) & Hurst (W. W.). — *Med. Clin. of North Amer.*, 1950, **34**, 571.
76. Talso (P.) & Blaw (M.). — *The Journ. of Labor. and Clin. Med.*, 1953, **41**, 3, 405.

NÉPHROSES

77. Benhamou (E.), Albou (A.) & Griguer (P.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 1293.
78. Coumel (H.), Camelin (A.) & Baylon (H.). — *Rev. Pratic.*, 1952, **2**, 15, 959.
79. Derot (M.), Goury-Laffont (M.), Puyo (G.), Arthuys (M.), Lagrue (E.) & Marie (H.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 161.
80. Farnsworth (E. B.). — Proc. of the first clin. A. C. T. H. Conf., 1950. Mote, édit., 297.
81. Hamburger (J.). — Les acquisitions médicales récentes. Edit. Méd. Flammarion, Paris, 1952.
82. Lamy (M.), Hamburger (J.) & Aussannaire (M.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, mars 1952.

83. Liefooghe (J.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1953, **1**, 2, 99.
84. Maffei (G.). — *Riforma Medica*, 1952, **66**, 35, 948.
85. Metcoff (J.), Rance (C. P.), Kelsey (W. M.), Nakasone (N.) & Janeway (C. A.). — *Pediatrics*, 1952, **10**, 5, 543.
86. Neubauer (R. A.). — *Delaware State Med. Journ.*, 1952, **24**, 10, 291.
87. Orloff (J.), Welt (L. G) & Stowe (L.). — *Journ. Clin. Invest.*, 1950, **29**, 770.
88. Pasteur Vallery-Radot, Milliez (P.), Wolfromm (P.), Cottenot (R.) & Seligmann. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 6 novembre 1952.
89. Raaschou (F.). — *Nord. Med.*, 1952, **47**, 31, 1112.
90. Riley (C. M.). — *Journ. of Med. Assoc.*, 1952, **150**, 13, 1280. *Bull. of the New-York Acad. of Med.*, 1952, **28**, 630.
91. Rota (L.). — *Riforma Medica*, 1953, **11**, 305.
92. Thibaudeau (R.). — *Laval Méd.*, 1953, **3**, 293.
93. Warming-Larsen (A.). — *Ugeskrift for Laeger*, 1951, **113**, 40, 1340.

TOXICOSES

94. Assises Nationales. *Les Assises de Méd.*, 1953, **2**, 65.
95. Bertoye (P.). — *Lyon Méd.*, 1952, **48**, 341; **49**, 357; **50**, 373.
96. Cathala (J.), Auzépy (P.), Clavel (B.) & Graveleau (D.). — *Presse Méd.*, 1953, **61**, 59, 1135.
97. Chedid (P.), Tabet (M.), Safa (A.) & Aouoida (J.). — *Arch. françaises de Péd.*, 1952, **9**, 5, 508.
98. Chevrolle (J.). — *Nourrisson*, 1949, **37**, 78.
99. Darrow (O. C.), Pratt (E. L.), Flett (J.), Gamble (G. L.) & Wiese. — *Pediatrics*, 1949, **3**, 2, 129.
100. Delon (J.). — *Soc. Méd. Hyg. Maroc*, 23 novembre 1949.
101. François (R.). — *Lyon Méd.*, 1952, **51**, 389. *Pédiatrie*, 1952, **2**, 269.
102. François (R.). — *Pédiatrie*, 1952, **2**, 181.
103. Jeune (M.), Larbre (F.) & Filiat. — *Pédiatrie*, 1953, **3**, 432.
104. Joseph (R.), Ribierre (M.) & Mathé (G.). — *Revue du Praticien*, 1952, **27**, 1805.
105. Joseph (R.). — *Vie médicale*, août 1953.
106. Katcher (A. C.), Lewit (M. F.), Swett (A. Y.), Hodes (H. L.). — *Amer. Journ. of Dis. of Child.*, 1952, **84**, 6, 744.
107. Kruijff (C. de). — *Maandschrift Voor Kinder.*, 1952, **20**, 4, 163.
108. Lelong (M.). — *Vie médicale*, août 1953.
109. Lelong (M.), Joseph (R.), Rossier (A.) & Hui. — *Nourrisson*, 1947, **35**, 207.

110. Lelong (M.), Joseph (R.), Alison (F.), Ribierre (M.), Colin (J.), Mathé (G.) & Caldera (R.). — *Arch. françaises de Pédiatrie*, 1952, **9**, 6, 578.
111. Marie (J.), Salet (J.), Lévêque (B.) & Maillard (G.), — *Arch. françaises de Pédiatrie*, 1952, **9**, 6, 1952.
112. Paquet (A. E.). — *L'Union Méd. du Canada*, 1953, **4**, 426.
113. Rapoport (S.). — *Amer. Journ. Dis. Child.*, 1947, **74**, 682.
114. Sacrez (R.) & Beyer (P.). — L'eau en biol. et en thérap. IIIe Congrès Méd. Intern. d'Evian. *L'Expansion Sc. franç.*, 1 vol., Paris, 1951.
115. Sarrouy (Ch.) & Vénézia (R.). — *Arch. françaises de Pédiatrie*, 1953, **10**, 1, 26.
116. Sarrouy (Ch.) & Vénézia (R.). — *Pédiatrie*, 1953, **2**, 292.
117. Thierry (J. P.). — *Thérapie*, 1952, **7**, 4, 287.
118. Traissac (M.). — *Journ. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 1953, **2**, 147.
119. Verger (P.). — *Journ. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 1950, **11**, 725.
120. Veslot (J.). & Wallon (D.). — *Nourrisson*, septembre-octobre 1951, 205.
121. Veslot (J.) & Wallon (D.). — *Méd. et Labo.*, 1952, **2**, 5.
122. Wallon (D.). — Cryoscopie et numération des éosinophiles au cours des toxicoses du nourrisson. Librairie Maloine, S. A., Paris, 1952.

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.